Untersuchungen über das Verhalten des Haptoglobinspiegels, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Alpha$_2$-Globuline bei verschiedenen Erkrankungen

Helga Heiß

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Untersuchungen über das Verhalten des Haptoglobinspiegels, der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und der Alpha$_2$-Globuline bei verschiedenen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helga Heiß
aus Bergisch Gladbach

München 1965

A. Schubert, München 5, Corneliusstraße 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Privatdozent Dr. H. MATHIES
Correferent:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 10. 1965

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Unter Haptoglobin versteht man ein Mucoprotein mit einem Mucopolysaccharidgehalt von 17% [10], das im Elektrophoresediagramm mit der Fraktion Alpha$_2$-Globulin läuft [1, 2, 3, 4]. Es wurde 1938 von Polonovsky und Jayle [5, 6] entdeckt, die die Beobachtung machten, daß die Peroxydaseaktivität einer Hämoglobinlösung bei Verunreinigung mit Serum wesentlich höher ist als die der reinen Hämoglobinlösung.

Genauere Untersuchungen führten zur Darstellung eines Serumproteins, das stöchiometrisch mit Hämoglobin unter Bildung eines stabilen Komplexes reagiert. Aufgrund seiner Eigenschaft nannte man diesen Eiweißkörper "Haptoglobin".

In der Folgezeit konnte nachgewiesen werden, daß es sich nicht um ein einheitliches Serumprotein handelte, sondern daß zunächst durch unterschiedliche Löslichkeit in Ammonsulfat zwei Typen unterschieden werden konnten [7]. Später ließen sich aufgrund verschiedener Wanderungsgeschwindigkeiten im Stärkegelelektrophoresediagramm entsprechend unterschiedlicher Ladung und Molekülgröße drei Typen differenzieren [8], die man mit Typ 1-1, Typ 2-1 und Typ 2-2 bezeichnete. Typ 1-1 ist chemisch rein dargestellt. Bei Typ 2-2 findet sich chemisch die gleiche Zusammensetzung mit dem Unterschied, daß die Haptoglobin-1-Moleküle entsprechend ihrer einfach vorhandenen Bindeglieder nur als Monomere im Serum zu finden sind, während die Haptoglobinmoleküle vom Typ 2-2 aufgrund zusätzlicher Bindeglieder Polymere bilden können. Der Typ 2-1 enthält gemischte Polymere mit jeweils nur einem Haptoglobin-1-Bestandteil [32, 33, 34].

Andere sehr selten auftretende Typen sind beschrieben worden, die möglicherweise charakteristisch sind für niedrige Haptoglobinwerte, wie sie bei hämolytischen Anämien und Leberzellschäden, aber auch bei Gesunden gefunden werden [9].

Die Frage nach der Bildung des Haptoglobins ist noch nicht ganz geklärt. Jayle und Boussier [10, 11, 12] stellten aus

der Beobachtung, daß zwischen Haptoglobin, Fibrinogen (gemessen an der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), Orosomucoid und dem Auf- und Umbau von kollagenem Bindegewebe eine gewisse Beziehung besteht, die Hypothese auf, daß Fibrozyten das Haptoglobinmolekül aufbauen. Letzteres wird dann im Bindegewebe eingelagert und kann durch Hyaluronidase wieder mobilisiert werden. Das so frei gewordene sowie das im Überschuß von Fibrozyten gebildete Haptoglobin würde in die Leber transportiert und dort in Fibrinogen und Orosomucoid gespalten werden.

Diese Hypothese ist jedoch weitgehend wieder verlassen. Nach Ansicht S o n n e t s [13] soll das Haptoglobin wie alle Seromucoide aus zwei Bestandteilen bestehen, wobei der Proteinanteil aus der Leber und der Kohlehydratanteil aus dem kollagenen Bindegewebe stamme. Letzteres basiert auf dem Nachweis, daß Neuraminsäure und Fucose als Bestandteile von Glucoproteinen nicht in der Leber gebildet werden können.

Nach neuesten Ansichten wird das Haptoglobin direkt in der Leber gebildet [13, 14, 15, 16, 17, 18]. Dabei soll die tägliche Synthese das 2-3fache der Menge betragen, die zur Bindung des im Plasma vorhandenen Hämoglobins nötig ist [15].

Hier erhebt sich die Frage nach der eigentlichen Aufgabe dieses Eiweißkörpers im Organismus. Wie bereits erwähnt, besteht eine hohe Affinität zwischen Hämoglobin und Haptoglobin. In vivo liegt der Komplex praktisch undissoziiert vor. 3,5 g Hämoglobin vermögen das im Überschuß vorhandene Haptoglobin zu binden. Der Komplex wird dann in bestimmter Quote aus dem Blut eliminiert. Die Haptoglobinkonzentration erreicht erst nach 5-7 Tagen wieder den Ausgangswert, so daß eine Neubildung anzunehmen ist. So spricht auch die extreme Erniedrigung bzw. das Fehlen von Haptoglobin im Serum bei Hämolyse für eine Absättigung des zur Verfügung stehenden Haptoglobins durch das freigewordene Hämoglobin und für eine dem Ausmaß der Hämolyse nicht entsprechende und nicht schnell genug erfolgende Neubildung von Haptoglobin [19, 20, 21].

Die Bildung des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes verhindert normalerweise die Ausscheidung von Hämoglobin durch die Nieren und damit den Verlust von Eisen [22, 23, 24, 26].

Nur bei schwersten Formen von Niereninsuffizienz wird Haptoglobin im

Urin ausgeschieden, und dann auch nur Moleküle vom Typ 1-1 und ganz selten 2-1, da hier ein niedrigeres Molekulargewicht vorliegt, während das Haptoglobinmolekül vom Typ 2-2 niemals im Urin gefunden wird [12, 43]

An Haptoglobin gebunden wird nur Hämoglobin, niemals z. B. Myoglobin, wobei zu erwähnen ist, daß das Hämoglobin verschiedener Lebewesen gebunden werden kann [4, 25], lediglich mit verschieden starker Peroxydasewirkung. Wie die Bindung im einzelnen erfolgt, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, jedenfalls ist die Form des Eisenmoleküls, in der es vorliegt, ohne Einfluß.

Die Normalwerte werden von den einzelnen Autoren verschieden hoch angegeben. Dabei muß man in Rechnung ziehen, daß zwar beim gesunden Individuum die Schwankungen nur sehr gering sind [26, 48], bei Betrachtung größerer Kollektive jedoch regional stärkere Unterschiede bestehen, so daß je nach Untersuchungsgebiet andere Werte resultieren können [27, 28] Diese Unterschiede sind vor allem bedingt durch die regional differierende Verteilung der einzelnen Haptoglobintypen, die gemäß ihres unterschiedlichen Molekulargewichtes auch jeweils andere Normalwerte liefern. Andererseits kommen natürlich auch methodische Differenzen in Betracht.

Der Haptoglobinspiegel des einzelnen Individuums ist beim Manne konstanter als bei der Frau, bei der während der Follikelhormonphase die Haptoglobinkonzentration erniedrigt ist [26]. Dieser Effekt beruht nach Nyman [26] auf einer Oestrogenwirkung, die eine Erniedrigung des Haptoglobinspiegels herbeiführen soll, im Gegensatz zu den Androgenen, die den Haptoglobinspiegel erhöhen sollen. Nyman [26] gibt insgesamt für Frauen niedrigere Durchschnittswerte an als für Männer. Untersuchungen von Mathies, Schattenkirchner und Schleifer [29] fanden lediglich beim Typ 1-1 deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen; Unterschiede zwischen den einzelnen Haptoglobintypen wurden bestätigt.

Nach Nyman [26] sind auch Tagesschwankungen und Differenzen in Abhängigkeit vom Alter nicht deutlich erkennbar, wogegen Jayle und Boussier [11] im Alter erhöhten Haptoglobinspiegel fanden.

Seren Neugeborener enthalten fast nie Haptoglobin, das erst im Laufe der ersten Lebenstage auftritt [19, 24, 26].

Im einzelnen werden von Jayle und Boussier [11] Normalwerte von 74 ± 31 mg% Serumhaptoglobin angegeben. Allison und Mitarbeiter [30] weisen mit 130 ± 26 mg% deutlich höhere Durchschnittswerte nach. Nyman [26] findet Normalwerte für Frauen von 90 ± 30 mg% und für Männer 113 ± 43 mg%, also ebenfalls höher als von Jayle und Boussier [11] angegeben.

In den Untersuchungen von Mathies, Schleifer und Liebrich [31] an 299 gesunden Blutspendern des oberbayerischen Raumes fand sich ein Gesamtmittelwert von 89 ± 3,8 mg%, was etwa den von Jayle und Boussier [11] ermittelten Werten entspricht.

Unter pathologischen Bedingungen kann der Haptoglobinspiegel normal, erhöht oder erniedrigt sein.

Erhöhte Werte finden sich vor allem bei Erkrankungen, die einerseits mit einer Stress-Situation und andererseits mit vermehrtem Gewebsabbau bzw. -umbau einhergehen [10, 26, 35]. So liefern Malignome in fortgeschrittenem Stadium und nekrotisierende Vorgänge z. T. extrem hohe Werte. Ebenso zeigt sich auch ein erhöhter Haptoglobinspiegel bei Herzinfarkten und akuten Infektionskrankheiten wie z. B. Pneumonie, Masern, Scharlach, Diphtherie, Parotitis, Paratyphus, Meningitis und dergleichen [10, 26, 35, 48].

Selbstverständlich führen auch Traumen mit ausgedehnteren Gewebszerstörungen und größere Operationen zu Haptoglobinerhöhungen [45].

Auch bei chronischen Prozessen liegen z. T. erhöhte Werte vor, z. B. bei der Tuberculose [26], bei chronischer Nephritis [15], Lipoidnephrose [59] sowie den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises [31, 41].

Bei Carcinomen kann, solange der Prozeß noch lokalisiert ist, vor allem noch nicht das Skelettsystem oder die Lungen primär oder metastatisch mitbeteiligt sind, der Haptoglobinspiegel normale Werte aufweisen [26, 36], so daß er keine diagnostischen Hinweise zuläßt. Eigenartigerweise finden sich bei Affektionen der Lungen, Knochen und des Herzmuskels weitaus höhere Werte als bei denen des Hirngewebes, der Hirnhäute und der Lymphknoten [26].

Die Erkrankungen der Leber nehmen eine Sonderstellung ein. Der Hapto-

globingehalt des Serums unterliegt größeren Schwankungen. Bei akuten Leberzellschädigungen finden sich je nach Ausmaß der Erkrankung stark erniedrigte Werte, z. T. kann sogar kein Haptoglobin mehr nachgewiesen werden. Bei Gallengangsaffektionen hingegen, solange noch kein ausgeprägter Leberparenchymschaden vorliegt, bestehen meist erhöhte Haptoglobinkonzentrationen [26, 37, 38], so daß von N y m a n [26] und O w e n und Mitarbeitern [37, 38] der Haptoglobinspiegelerhöhung bzw. -erniedrigung in Bezug auf Gallengangsaffektion und Leberzellschädigung differentialdiagnostische und hinsichtlich des Leberparenchymschadens prognostische Bedeutung beigemessen wird.

Erniedrigte Werte oder gänzliches Fehlen von Serumhaptoglobin wird neben der eben erwähnten hepatozellulären Schädigung bei allen hämolytischen Prozessen beobachtet [19, 20, 21], wie bereits im Vorausgehenden erörtert wurde.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch auf die in Europa extrem selten vorkommende, physiologische Ahaptoglobinämie hingewiesen [9, 30, 39, 40].

Der quantitative Nachweis des Haptoglobins in Serum wird nach der von J a y l e [55, 56, 57] angegebenen Aktivierungsmethode indirekt durch Messung der Peroxydaseaktivität des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes erbracht. Man nutzt dabei die Fähigkeit des Haptoglobins, stöchiometrisch mit Hämoglobin zu reagieren. Hämoglobin verhält sich wie eine schwache und atypische Peroxydase, während der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex dem Gesetz der enzymatischen Katalase folgt und zur Oxydation von Kaliumjodid durch Aethylhydroperoxyd verwandt werden kann, wobei Sauerstoff, Aethylalkohol und elementares Jod entsteht, das durch Natriumthiosulfat titriert wird. Die mit Stärke als Indikator bestimmte, freigesetzte Jodmenge steht in direktem Verhältnis zum katalysierenden Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex. Es kann also mit der zur Titration bis zum Farbumschlag notwendigen Menge Natriumthiosulfat der Haptoglobingehalt im Serum bestimmt werden. Man spricht vom Titrationswert und versteht darunter die Menge von 0,01 normaler Natriumthiosulfatlösung, die bei der Titration verbraucht wurde, abzüglich der Menge Natriumthiosulfat, die die Titration des Leerwertes benötigte. Die so erhaltene tatsächliche Menge an verbrauchtem Natriumthiosulfat entspricht dem Titrationswert.

In der Literatur wird meist der Haptoglobinindex (HI) angegeben, der der Haptoglobinkonzentration eines Serums entspricht, das bei gleichem Volumen eine 1/80 000 molare Hämoglobinlösung sättigt. Da dem Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex aequimolare Mengen Haptoglobin und Hämoglobin zugrunde liegen, errechnet sich die Haptoglobin-Index-Einheit bei einem Molekulargewicht des Hämoglobins von 80 000 und des Haptoglobins von 85 000 aus

$$\frac{85\ 000}{80\ 000}\ g/l = 1{,}0625\ g/l = 106{,}25\ mg/100\ ml.$$

Bei einer gegebenen Hämoglobinkonzentration und einer bestimmten Menge Serum, dessen Haptoglobinkonzentration zu ermitteln ist, wird sich also zunächst das vorhandene Haptoglobin mit dem Hämoglobin zu einem Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex verbinden, der unter bestimmten gleichen physiologischen Bedingungen in Bezug auf Zeit, Temperatur und pH die chemische Reaktion

$$C_2H_5OOH + 2J^- + 2H^+ \longrightarrow C_2H_5OH + J_2 + H_2O$$

katalysiert. Liegt mehr Hämoglobin-Haptoglobin vor, wird entsprechend mehr Jod freigesetzt.

Die Berechnung des Haptoglobingehaltes im Serum beruht auf der Feststellung, daß 0,05 ml Serum vom Haptoglobinindex 1, d. h. ein Serum, in dem eine Haptoglobinkonzentration von 106,25 mg/100 ml vorliegt, nach Sättigung des Haptoglobins mit Hämoglobin bei pH 4,4 und 32° Celsius in 5 Minuten 1 ml 0,01 molekulares Jod freisetzt.
Es berechnet sich also die zu bestimmende Menge Haptoglobin (Hp) der bekannten Menge Serum nach der Formel

$$\frac{HI \times 85\ 000 \times 100}{80\ 000} = HI \times 106{,}25 = Hp\ mg/100\ ml\ Serum$$

Neben der Aktivierungsmethode gibt es noch die sogenannte Sättigungsmethode [56].

Bei einer weiteren Methode wird statt Aethylhydroperoxyd Wasserstoffsuperoxyd verwandt [58].

Auch elektrophoretisch ist die quantitative Bestimmung möglich [22, 26].
Es soll jedoch hier nicht weiter auf diese Methoden eingegangen werden.

Die Fehlerquellen der beschriebenen Methode sind vielfältig. Bei der

Vielgestaltigkeit der einzelnen Reagentien und Arbeitsvorgänge sind rein technische Fehler und Ungenauigkeiten möglich. Ferner ist an Stoffe zu denken, die die Bildung des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes verhindern [26]. So soll z. B. Heparin die Bildung des Komplexes stark beeinträchtigen [26]. Ebenso wirken sich hämolytische Verunreinigungen nachteilig aus, da der mit menschlichem Hämoglobin gebildete Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex eine wesentlich geringere Aktivität aufweist als der in den Versuchen durch Pferdehämoglobin gebildete Komplex, so daß niedrigere Werte resultieren. Bei den Versuchen mit Pferdehämoglobin ist außerdem die Aktivität vorher genau zu bestimmen, da sie unterschiedlich ausfällt. Nicht zuletzt muß an weitere Substanzen im Serum gedacht werden, die die Peroxydaseaktivität beeinflussen können. Jedoch mißt Nyman [26] ihnen nur geringe Bedeutung bei.

Eigene Versuche

1) Methoden

a) Die quantitative Haptoglobinbestimmung

Der quantitativen Methode lag die Aktivierungsmethode nach Jayle [55, 56, 57] zugrunde, die im Prinzip bereits im Vorausgehenden dargelegt wurde.

Reagentien

1) Pferdehämoglobinlösung:
   0,085 g Pferdehämoglobin (Schering) wird in 100 ml Aqua dest. gelöst. Die Lösung ist begrenzt haltbar und muß bei jeder Versuchsreihe im Leerwert neu bestimmt werden.

2) Natriumthiosulfatlösung 0,01 normal: 0,1 normale Stammlösung wird in dunkler Flasche aufbewahrt und zum Versuch auf 0,01 normale Lösung verdünnt.

3) Kaliumjodidlösung 0,1 molar (16,6 g Kaliumjodid pro Liter Aqua dest.). Ebenfalls in dunkler Flasche aufzubewahren.

4) Acetatpufferlösung von pH 4,4 und 0,1 normal. Herstellung aus 635 ml 0,1 normaler Essigsäure und 365 ml 0,1 normaler Natriumacetatlösung.

5) Aethylhydroperoxydlösung 0,11 normal. Herzustellen aus der konzentrierten Lösung (AB Ferrosan Malmö). Die Normalität ist ständig zu überprüfen, bzw. neu zu bestimmen: Man läßt 0,1 ml Aethylhydroperoxyd + 2 ml Kaliumjodid (20 g/100 ml) + 2 Tropfen Eisessig vier Stunden im Porzellanschälchen stehen und titriert anschließend mit 0,05 normaler Natriumthiosulfatlösung. Die Normalität berechnet sich dann nach der Formel

$$x = \frac{0{,}05 \text{ x Titrationswert}}{0{,}1}$$

6) Jodlösung 0,01 normal. Herstellung aus 1-normal Stammlösung.

7) Stärkelösung 0,5% als Indikator. 0,5 g auf 100 ml Aqua dest., kurz aufkochen und schütteln (ca. 3 Wochen im Eisschrank haltbar).

Apparaturen

8) Wasserbad mit Thermostat (Köttermann), in das Eierbehälter aus durchsichtigem Plastik einem PVC-Einsatz aufsitzend (Sonderanfertigung) eingebracht werden. Die Temperatur muß auf 32° Celsius einreguliert werden.

9) Automatische Bürette für 10 ml mit schwenkbarem Stativ. (Sonderanfertigung).

Verfahren

Es werden zunächst alle 10 Schälchen des ersten Eierbehälters (2 Reihen je 5 Becherchen) mit 0,1 ml Pferdehämoglobin beschickt. Anschließend wird in das 2.-5. Paar 0,02 ml des zu untersuchenden Serums pipettiert, wobei jeweils die beiden nebeneinanderliegenden Schälchen gleiches Patientenserum zum Doppelversuch enthalten. Das erste Paar bleibt ohne Patientenserum zur Ermittlung des Leerwertes. Dann werden alle 10 Becherchen mit 3 ml einer 0,1 normalen Kaliumjodidlösung von 32° Celsius beschickt.

Da keine - wie in der Originalmethode angegeben - schwenkbaren Behälter zur Verfügung stehen, werden in Abwandlung des Verfahrens vor Beginn der Versuche 5 Reagenzgläser mit einem Gemisch aus Acetatpuffer von pH 4,4 und 1 ml Aethylhydroperoxyd angesetzt.

Mit Versuchsbeginn wird die Stoppuhr in Gang gesetzt und gleich-

zeitig das 1. Reagenzglas in das 1. Eierbecherchen gekippt. Nach 40 Sekunden fügt man 0,5 ml Jodlösung zu. Bei 60 Sekunden (eine Minute nach Beginn des Versuches) wird in das 2. Eierbecherchen das 2. Reagenzglas geleert und nach weiteren 40 Sekunden wieder 0,5 ml Jodlösung zugefügt und so weiter bis zum 5. Eierbecher. Es enthalten demnach alle Becherchen bis auf das erste, das ohne Patientenserum blieb, ein Gemisch aus Pferdehamoglobin, Patientenserum, Acetatpufferlösung, Jodlösung, Kaliumjodid und Aethylhydroperoxyd.

15 Minuten nach Beschickung des letzten (5.) Schälchens werden 3 Tropfen Stärkelösung in das 1. Eierbecherchen pipettiert und nach weiteren 15 Sekunden unter ständigem Rühren mit der Titration dieses Becherchens begonnen. Innerhalb von 30 Sekunden muß die Titration beendet, d. h. die Entfärbung des Gemisches eingetreten sein. Der Titrationswert ist an der Skala der Bürette abzulesen, die die Menge des verbrauchten Natriumthiosulfats anzeigt.

Nach weiteren 15 Sekunden Wiederholung des Prozesses mit dem nächsten Becherchen, bis auf diese Weise alle 5 Schälchen titriert sind. Der Versuch dauert insgesamt 9 Minuten. Ebenso wird die 2. Reihe, deren 2.-5. Gläschen mit dem gleichen Patientenserum wie die vorhergehende Reihe beschickt wurden, durchtitriert und so der Doppelversuch durchgeführt. Differiert das Ergebnis um mehr als 0,05 ml verbrauchten Natriumthiosulfates, wird für das entsprechende Serum ein neuer Versuch angesetzt.

<u>Auswertung</u>

Aus beiden im Doppelversuch erhaltenen Werten wird ein Mittelwert errechnet, nachdem der tatsächliche Wert durch Subtraktion des dazugehörigen Leerwertes ermittelt ist. Ist so der Titrationswert für das jeweilige Serum bestimmt, wird der Haptoglobin-Index errechnet. Da der Haptoglobin-Index einer Menge einer 0,01 normalen Jodlösung in ml entspricht, die in 5 Minuten (in unserer Versuchsanordnung 4 1/2 Minuten) unter Einwirkung von 0,05 ml Serum freigesetzt wird, wir aber statt 0,05 - wie original angegeben - 0,02 ml verwandt haben, ist der Titrationswert mit 2,5 zu multiplizieren.

Um den absoluten Haptoglobingehalt in 100 ml Serum zu bestimmen, muß der ermittelte Haptoglobin-Index mit 106,25 multipliziert werden, wie bereits im Vorhergehenden erläutert.

b) Die qualitative Haptoglobinbestimmung

Reagentien

1) Hydrolisierte Stärke nach S m i t h i e s (Starch hydrolysed der Connaugh Medical Laboratories, Toronto).

2) Borsäurepufferlösung für das Stärkegel nach S m i t h i e s von pH 8,4, wobei auf den Packungen jeweils genaue Angaben über die Herstellung mitgeliefert werden.

3) Hämoglobinlösung. Das Sediment menschlichen Zitratblutes wird mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und mit Aqua dest. hämolysiert, indem man 1:1 Erythrozyten und Aqua dest. über Nacht stehen läßt und den Überstand abhebt.

4) Borsäurepuffer für den Elektrodenbruckenpuffer : 0,220 M Borsäure, 0,044 M NaOH/l.

5) Benzidin zur Anfärbung der Gelstreifen (1 Benzidintablette "Merck" wird in 7-10 ml 50%iger Essigsäure gelöst).

Apparaturen

6) PVC-Platten mit je 10 eingefrästen, 28 cm langen, 1 cm breiten und 0,8 cm tiefen Kanälen (Herstellung Elektrophysikalisches Institut der Technischen Hochschule, München).

7) Pherograph Original Frankfurt (L. Hormuth, Laborapparate, Wiesloch i. Baden).

8) Filterkartonblättchen Schleicher-Schüll 5703, 7 x 9 mm (Sonderanfertigung).

9) Filterpapier entsprechend der Breite der Brückentröge zur Herstellung des elektrischen Kontaktes zwischen Stärkegel und Pufferlösung.

10) Stromspeisegerät.

11) Schieber (10 je PVC-Platte) von 4 mm Dicke, etwa 0,8 mm Breite und 28 cm Länge zum Hochheben der Gelstreifen (Sonderanfertigung).

Ausführung

Je nach der auf der Packung angegebenen Charge wird durch Aufschwemmung der Stärke in Borsäurepufferlösung das Stärkegel bereitet. Das Gemisch wird im Erlmeierkolben über offener Flamme unter ständigem Schütteln gekocht. Die Masse erstarrt zunächst; sobald sie wieder dünnflüssig wird, werden die in die PVC-Platten eingefrästen Kanäle damit ausgegossen. Vorher müssen etwa beim Kochen entstandene Luftblasen mit der Wasserstrahlpumpe entfernt werden, damit ein gleichmäßiges Band gewährleistet ist. Die Tröge werden abgedeckt 1-2 Stunden stehen gelassen.

In das zu untersuchende Serum wird zur Absättigung des vorhandenen Haptoglobins das vorher bereitete Hämoglobin tropfenweise zugegeben und ca. 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Sobald das Gel in den Kammern fest geworden ist, werden in Abständen von ca. 5 cm (4 pro Streifen) mit einem Spatel Schlitze gestochen und die mit den mit Hämoglobin versetzten Seren getränkten Filterkartonblättchen eingelegt. Sobald alle Kanäle besetzt sind, wird ca. 700 ml Borsäurepuffer in die Brückentröge eingegossen und die PVC-Tröge auf die Kanten der Brückentröge eingesetzt. Filterpapier wird in die Pufferlösung eingelassen und zur Herstellung der elektrischen Verbindung über die Enden der PVC-Tröge mit den Kanälen gelegt, wobei darauf zu achten ist, daß das Papier auch tatsächlich Verbindung zu den Kanälen hat. Dann wird zunächst eine Spannung von 650 Volt angelegt, die nach 20 Minuten auf 450 Volt reduziert wird.

1-2 Stunden, gegebenenfalls auch mehr, läßt man die Elektrophorese laufen, je nachdem, wie sich die einzelnen Banden absetzen. Haben sich die Streifen gut getrennt, kann die Elektrophorese als beendet betrachtet werden.

Nun werden mit Hilfe der Schieber die einzelnen Gelstreifen über das Niveau gehoben und mit einem Draht aufgeschnitten, um auf diese Weise glatte Schnittflächen zu erhalten. Die obere Hälfte wird abgehoben (man kann auch einen Doppelversuch durchführen und beide Teile anfärben) und mit Benzidinlösung bepinselt. Es tritt Blaufärbung des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes ein, der je nach Typ charakteristische Formationen annimmt.

2) Patientengut und Untersuchungen

Bei den vorliegenden Ergebnissen handelt es sich um insgesamt 184 Untersuchungen bei 127 Patienten. Eine besondere Auswahl ist nur insofern getroffen worden, als alle Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis nicht berücksichtigt wurden, da sie an anderer Stelle Erwähnung finden [31, 42]. Im übrigen wurde ein breiter Querschnitt des Krankengutes zweier interner Stationen mit weitgehend gesicherter Diagnose herangezogen. Die angeführten Diagnosen sind den Abschlußberichten der jeweiligen stationaren Behandlung entnommen.

Die Befunde der Elektrophoresen sind aus den stationar durchgeführten Untersuchungen übernommen, ebenso die gleichzeitig bestimmte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Um Mehrarbeit zu ersparen, vor allem aber, um exaktere Aussagen machen zu können, wurden jeweils von den für die Elektrophorese zurückgestellten Seren 1-2 ml Serum in ein Spezialglaschen abgegossen und anschließend bis zur Versuchsreihe im Tiefkühlschrank mit einem Stopfen versehen aufbewahrt. Somit sind die zur Haptoglobinbestimmung gelangter und die zur Elektrophorese verwandten Seren identisch.

In der vorliegenden Arbeit wurde aus raumtechnischen Gründen auf eine Aufführung und Übersicht aller gefundenen Werte einzeln und in ihrer Zusammengehörigkeit verzichtet. Die Ergebnisse - Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Haptoglobinspiegel und relativen und absoluten Gehalt an $Alpha_2$-Globulin betreffend - konnen also jeweils nur aus den Tabellen ersehen werden.

3) Versuchsergebnisse

a) Übersicht über die Untersuchungen des Haptoglobinspiegels bei den einzelnen Diagnosen.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Untersuchungen der Haptoglobinspiegel bei insgesamt 127 Patienten. Es wurde nach Diagnosen geordnet mit Angabe der Zahl der jeweils vorliegenden Fälle.

Den weiteren Angaben liegt die Abbildung 1 zugrunde. Sie zeigt

die durch Mathies, Schleifer und Liebrich [31] bei 299 gesunden Blutspendern im oberbayerischen Raum gefundenen Mittelwerte des Haptoglobinspiegels und den aus der Normalverteilung statistisch bestimmten 70%-, 90%-, 95%- und 98%-Toleranzbereich, insgesamt und unter Berücksichtigung der einzelnen Typen und des Geschlechtes. Es besagt also die Angabe .%-Toleranzbereich, daß 70% der 299 Bestimmungen innerhalb des in Haptoglobinkonzentrationen angegebenen Bereiches liegen, etc. Der 70%-Toleranzbereich wird als Normbereich angenommen.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde ebenfalls unter Bezugnahme auf Typ und Geschlecht nach Abbildung 1 der Toleranzbereich des jeweiligen Falles bestimmt und in Tabelle I zu jeder Diagnose die Zahl der Fälle angegeben, zunächst der im Normbereich - also innerhalb des 70%-Toleranzbereiches - liegenden, dann folgend die Anzahl derjenigen, die außerhalb des jeweils oben angeführten Toleranzbereiches lagen, und zwar sowohl die obere wie die untere Grenze überschreitend. Wo die Zahl der Patienten es gestattete, sind Prozente angegeben. Lagen bei ein und demselben Fall Verlaufskontrollen vor, ist für diese Tabelle nur der extreme Wert verwandt worden.

Unter anderem seien hier die Diagnosen besonders erwähnt, bei denen mehrere Fälle vorlagen oder denen klinisch besondere Bedeutung zukommt: 19 Carcinompatienten, 11 Patienten mit Gastritis bzw. Ulcus duodeni oder ventriculi, 10 mit Herzinsuffizienz leichteren und schwereren Grades, 9 Fälle mit Cholecystopathie, wobei in den meisten Fällen eine Lithiasis vorlag, die Fälle mit Ikterus oder Neoplasma jedenfalls ausgeschlossen sind, ebenfalls 9 Patienten mit Störungen des Hormon- und Stoffwechselhaushaltes, wobei es sich im einzelnen um 2 Diabetiker, 5 Fälle von Hypo- und Hyperthyreose, einen Gichtkranken und 1 Fall von Akromegalie handelte, ferner 9 Tuberculosekranke, 8 Patienten mit Lebercirrhose, z. T. histologisch verifiziert, z. T. leichteren, z. T. schwereren Grades, je 6 Patienten mit akuter Pneumonie und akuter Hepatitis, 4 Hodgkinfälle und je 2 Herzinfarkte und Peritonitiden.

b) Vergleich des Haptoglobingehaltes und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.

Abbildung 2 zeigt den Haptoglobingehalt und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit aller Patienten und aller Kontrolluntersuchungen in Beziehung zueinander. Auf der Abszisse sind die Haptoglobinkonzentrationen in mg%, auf der Koordinate die entsprechenden Senkungsgeschwindigkeiten eingetragen, wobei immer nur die erste Stunde berücksichtigt wurde.

Im Folgenden wurde das Gleiche jeweils für die einzelnen Diagnosen aufgezeichnet, und zwar in 2a für Herzinsuffizienz, in 2b für Ulcus und Gastritis, in 2 c für Lungenaffektionen (Pneumonie, Asthma bronchiale, Tuberculose), in 2d bei Leber- und Galleleiden (Hepatitis, Lebercirrhose, Verschlußikterus, Cholelithiasis und Cholecystitis), in 2e für Carcinome, Hodgkin, Leucämie, in 2f für Hormon- und Stoffwechselstörungen (Diabetes, Hypo- und Hyperthyreose, Gicht, Akromegalie).

c) Beziehung von Alpha$_2$-Globulin zum Haptoglobinspiegel.

In Abbildung 3 ist die Beziehung zwischen Alpha$_2$-Globulin und dem Haptoglobinspiegel graphisch dargestellt. Es sind zunächst wieder alle ermittelten Werte eingetragen, auf der Koordinate Alpha$_2$-Globulin in mg%, auf der Abszisse die Haptoglobinkonzentration, ebenfalls in mg%. Die folgenden Tabellen zeigen die Aufteilung in einzelne Diagnosen und Diagnosegruppen: 3a Herzinsuffizienz, 3b Ulcus und Gastritis, 3c Lungenaffektionen (Pneumonie, Asthma bronchiale, Tuberculose), 3d Leber- und Galleleiden (Hepatitis, Lebercirrhose, Verschlußikterus, Cholelithiasis und Cholecystitis), 3e Carcinome, Hodgkin, Leucämie, 3f Hormon- und Stoffwechselstörungen (Diabetes, Hypo- und Hyperthyreose, Gicht, Akromegalie).

d) Der prozentuale Anteil des Haptoglobingehaltes an Alpha$_2$-Globulin.

Abbildung 4 zeigt graphisch den prozentualen Anteil des Haptoglobins an Alpha$_2$-Globulin. Es wurden zunächst sämtliche ermittelten Werte eingetragen, und zwar auf der Koordinate jeweils die Anzahl der auf der Abszisse mit 0%, 1%, 2%, 3% etc. bezeichneten prozentualen Haptoglobinanteile.

In einer zweiten Darstellung wurde - ebenfalls unter Berücksichtigung aller gefundenen Werte - der Maßstab verkleinert, die einzelnen Prozente in größere Gruppen zusammengefaßt und die Ergebnisse zu einer Kurve verbunden. Eine punktierte zweite Linie resultiert aus der letztgenannten Kurve abzüglich der für Hepatitis und Lebercirrhose ermittelten Werte.

Im gleichen Maßstab wie die letztgenannte Darstellung wurden in Abbildung 5 die einzelnen Diagnosen und Diagnosegruppen gesondert dargestellt: Herzinsuffizienz, - Ulcus und Gastritis, - Hormon- und Stoffwechselstörungen, - Carcinom, Hodgkin, Leucämie, - Lungenaffektionen und Leberaffektionen, wobei nochmals aufgeteilt wurde: die Lungenaffektionen in Pneumonie, Asthma bronchiale und Tuberculose und die Leberaffektionen in Hepatitis und Cirrhose. Zum Vergleich sind den Leberaffektionen schließlich noch die Cholecystopathien gesondert beigefügt.

In Abbildung 6 ist der prozentuale Anteil des Haptoglobins an $Alpha_2$-Globulin in Beziehung zum Haptoglobinspiegel dargestellt. Auf der Koordinate sind die jeweiligen prozentualen Anteile aufgetragen, auf der Abszisse die Haptoglobinkonzentrationen in mg%.

Tabelle II bringt eine Übersicht über die durchschnittlich ermittelten prozentualen Anteile des Haptoglobins an $Alpha_2$-Globulin für die einzelnen jeweils angeführten Toleranzbereiche.

Diagnose	Anzahl der vorliegenden Fälle	Anzahl der Fälle innerhalb des 70% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle oberhalb des 70% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle oberhalb des 90% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle oberhalb des 95% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle oberhalb des 98% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle unterhalb des 70% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle unterhalb des 90% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle unterhalb des 95% Toleranzbereiches	Anzahl der Fälle unterhalb des 98% Toleranzbereiches
Abszeß	1	–	1	1	1	1	–	–	–	–
Angina pectoris	1	–	1	1	1	–	–	–	–	–
Asthma bronchiale	5	1	3	3	3	3	1	1	1	1
Bandscheibenschaden	1	1		–	–	–	–	–	–	–
Knochenbruch	1	–	1	1	1	1	–	–	–	–
Carcinom	19	1 5,6%	17 89,5%	17 89,5%	17 89,5%	15 83,4%	1 5,6%	1 5,6%	1 5,6%	–
Cholecystopathie	9	4 44,4%	3 33,3%	2 22,2%	2 22,2%	2 22,2%	2 22,2%	1 11,1%	–	–
Claudicatio interm.	1	–	–	–	–	–	1	–	–	–
Darmblutung	2	1	–	–	–	–	1	1	1	–
Enteritis	1	–	–	–	–	–	1	–	–	–
Fieberschübe	1	–	1	1	–	–	–	–	–	–
Hepatitis	6	1 16,7%	–	–	–	–	5 83,3%	5 83,3%	4 66,7%	4 66,7%
Herzinsuffizienz	10	1 10,0%	6 60,0%	5 50,0%	5 50,0%	4 40,0%	2 20,0%	2 20,0%	2 20,0%	1 10,0%
Herzinfarkt	2	–	2	2	2	2	–	–	–	–
Hormon- und Stoffwechselstörungen	9	4 44,4%	4 44,4%	2 22,2%	2 22,2%	2 22,2%	2 22,2%	–	–	–
Hodgkin	4	–	4	4	4	4	–	–	–	–
Hydronephrose	2	–	2	2	2	2	–	–	–	–
Lebercirrhose	8	1 12,5%	2 25,0%	2 25,0%	2 25,0%	2 25,0%	5 62,5%	5 62,5%	5 62,5%	3 37,5%
Leucämie	2	–	1	1	1	1	1	1	1	1
Multiple Sklerose	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Ovarialcyste	1	–	–	–	–	–	1	1	1	1
Pankreatitis	2	1	1	1	1	1	–	–	–	–
Peritonitis	2	–	2	2	2	2	–	–	–	–
Pleuritis	1	–	1	1	1	1	–	–	–	–
Pneumonie	6	–	6	6	6	6	–	–	–	–
Polyp	1	–	1	–	–	–	–	–	–	–
Prostataadenom	1	–	1	1	1	1	–	–	–	–
Morb. Scheuermann	1	–	–	–	–	–	1	1	1	1
Tuberculose	9	3 33,3%	5 55,5%	5 55,5%	4 44,4%	4 44,4%	1 11,1%	–	–	–
Thrombophlebitis	1	1	–	–	–	–	–	–	–	–
Ulcus, Gastritis	11	6 54,5%	3 27,2%	3 27,2%	3 27,2%	3 27,2%	2 18,4%	1 9,9%	1 9,9%	1 9,9%
Verschlußikterus	4	1	2	1	1	–	1	1	1	1
Morb. Werlhoff	1	–	–	–	–	–	1	1	1	1

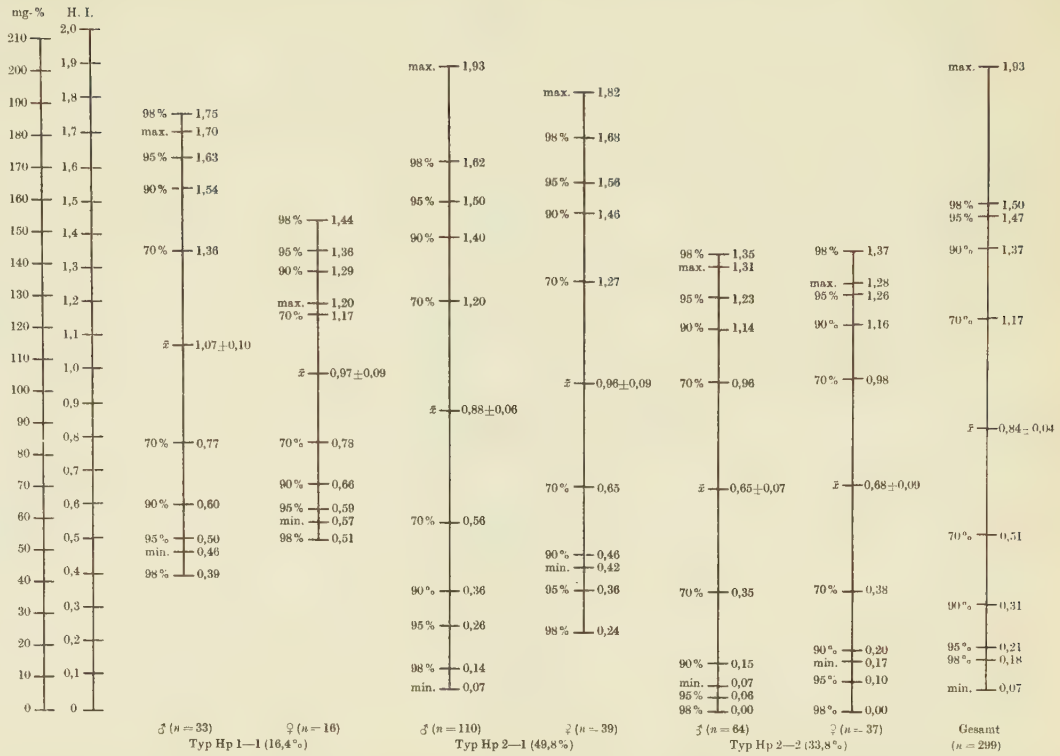

mg-%
H. I.
210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0
2,0 1,9 1,8 1,7 1,6 1,5 1,4 1,3 1,2 1,1 1,0 0,9 0,8 0,7 0,6 0,5 0,4 0,3 0,2 0,1 0
98 % 1,75
max. 1,70
95 % 1,63
90 % 1,54
70 % 1,36
x̄ 1,07±0,10
70 % 0,77
90 % 0,60
95 % 0,50
min. 0,46
98 % 0,39
98 % 1,44
95 % 1,36
90 % 1,29
max. 1,20
70 % 1,17
x̄ 0,97±0,09
70 % 0,78
90 % 0,66
95 % 0,59
min. 0,57
98 % 0,51
max. 1,93
98 % 1,62
95 % 1,50
90 % 1,40
70 % 1,20
x̄ 0,88±0,06
70 % 0,56
90 % 0,36
95 % 0,26
98 % 0,14
min. 0,07
max. 1,82
98 % 1,68
95 % 1,56
90 % 1,46
70 % 1,27
x̄ 0,96±0,09
70 % 0,65
90 % 0,46
min. 0,42
95 % 0,36
98 % 0,24
98 % 1,35
max. 1,31
95 % 1,23
90 % 1,14
70 % 0,96
x̄ 0,65±0,07
70 % 0,35
90 % 0,15
min. 0,07
95 % 0,06
98 % 0,00
98 % 1,37
max. 1,28
95 % 1,26
90 % 1,16
70 % 0,98
x̄ 0,68±0,09
70 % 0,38
90 % 0,20
min. 0,17
95 % 0,10
98 % 0,00
max. 1,93
98 % 1,50
95 % 1,47
90 % 1,37
70 % 1,17
x̄ 0,84±0,04
70 % 0,51
90 % 0,31
95 % 0,21
98 % 0,18
min. 0,07
♂ (n = 33)
♀ (n = 16)
Typ Hp 1—1 (16,4 %)
♂ (n = 110)
♀ (n = 39)
Typ Hp 2—1 (49,8 %)
♂ (n = 64)
♀ (n = 37)
Typ Hp 2—2 (33,8 %)
Gesamt
(n = 299)

Abbildung 1

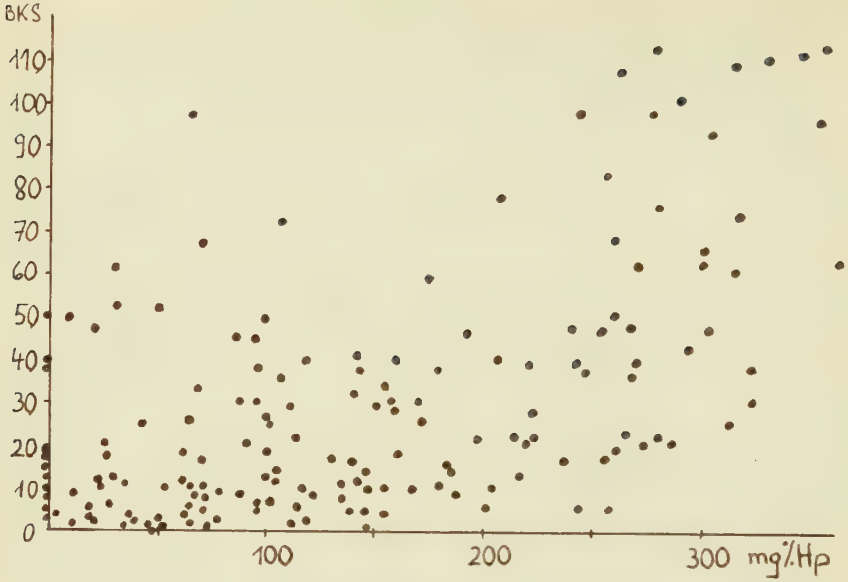


Abbildung 2

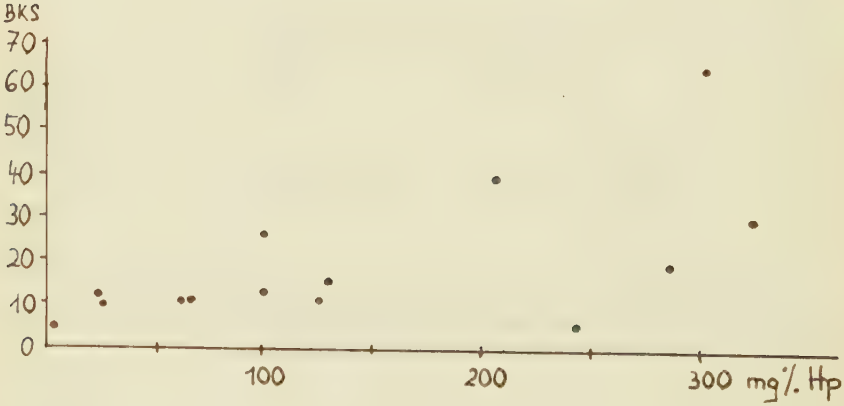


Abbildung 2a

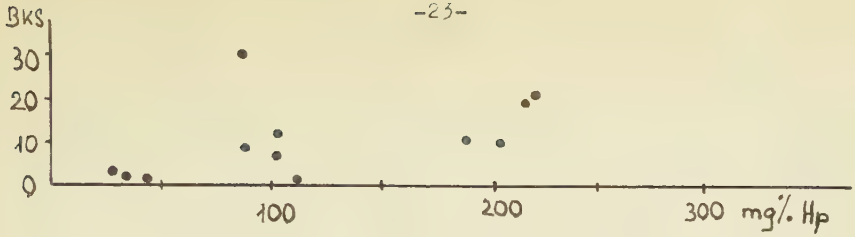


Abbildung 2b

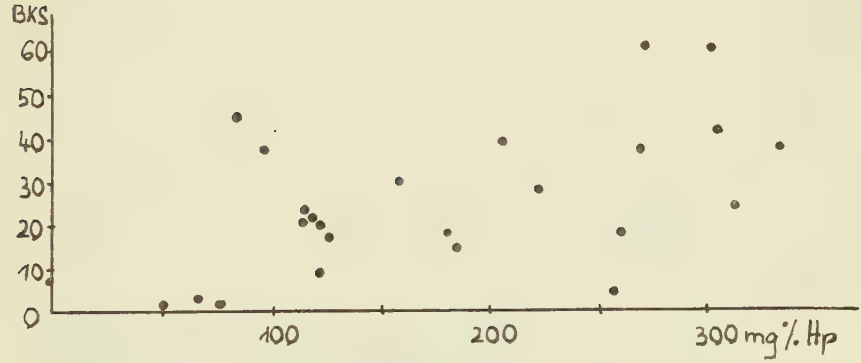


Abbildung 2c

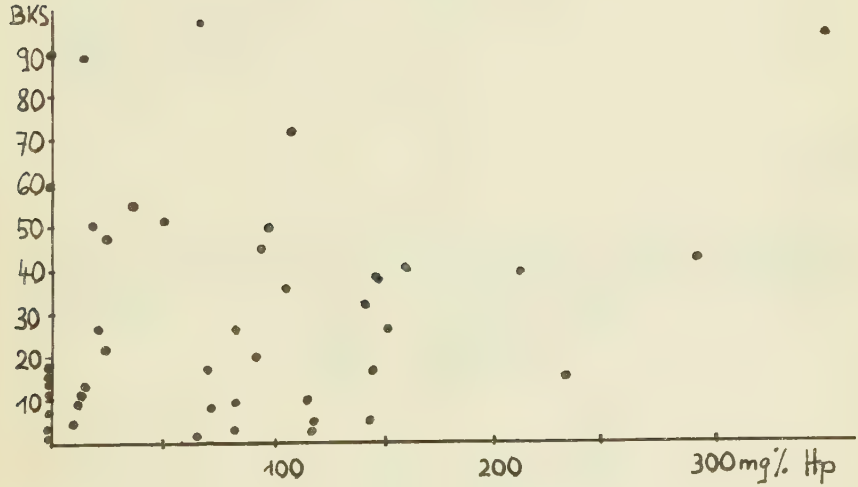


Abbildung 2d

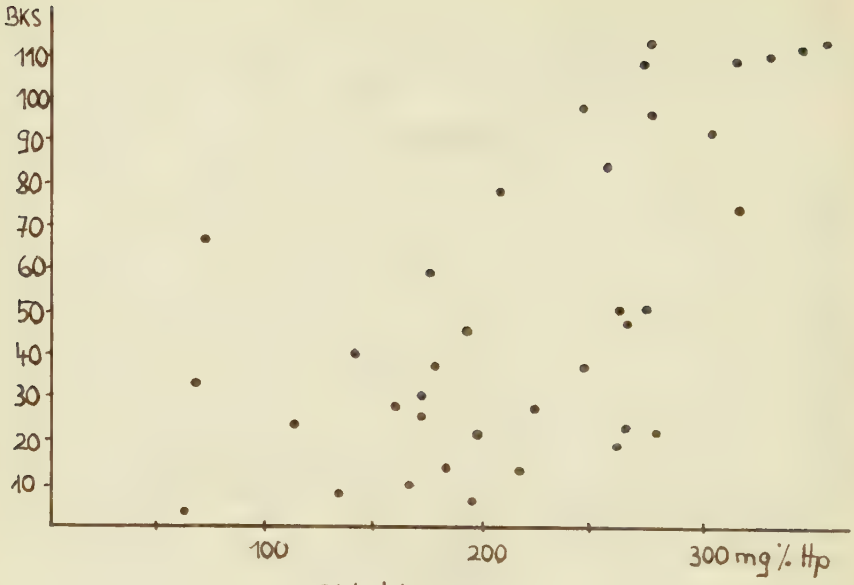


Abbildung 2e

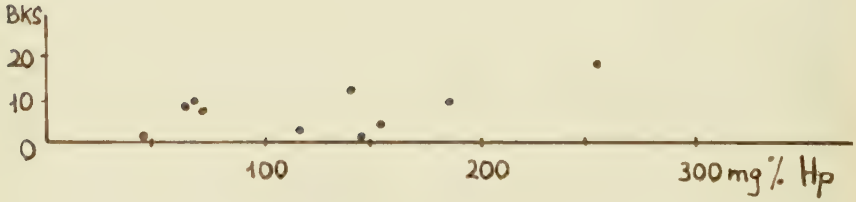


Abbildung 2f

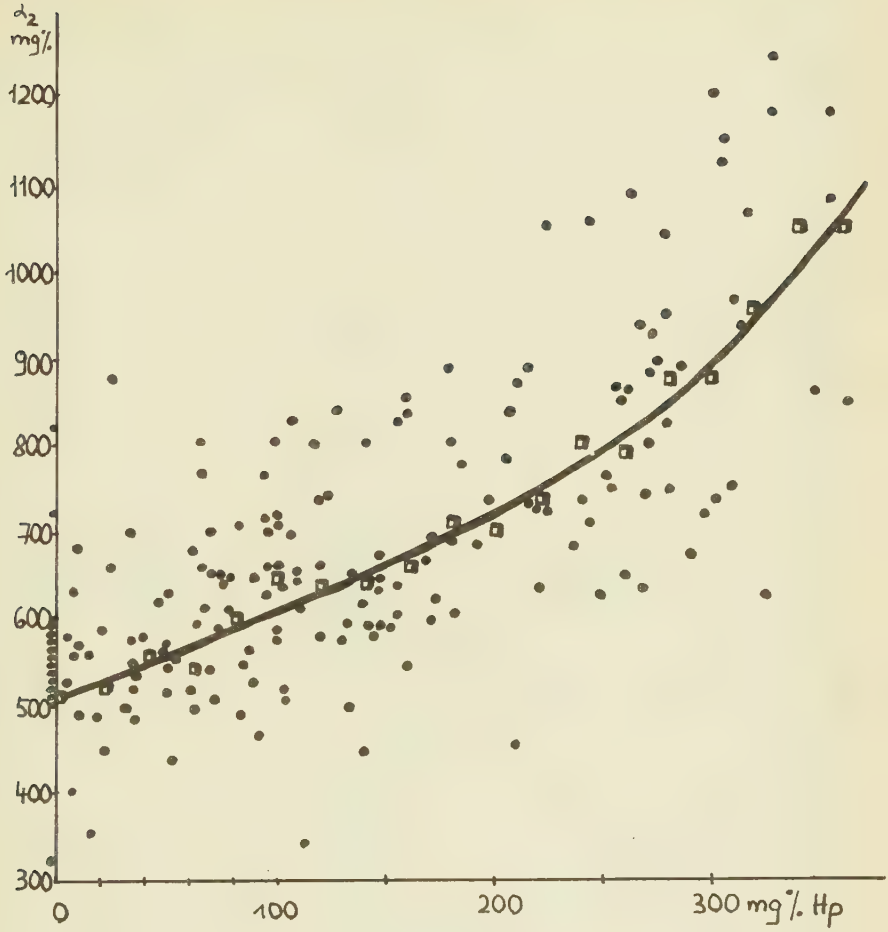

α_2
mg%
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
0
100
200
300 mg% Hp

Abbildung 3

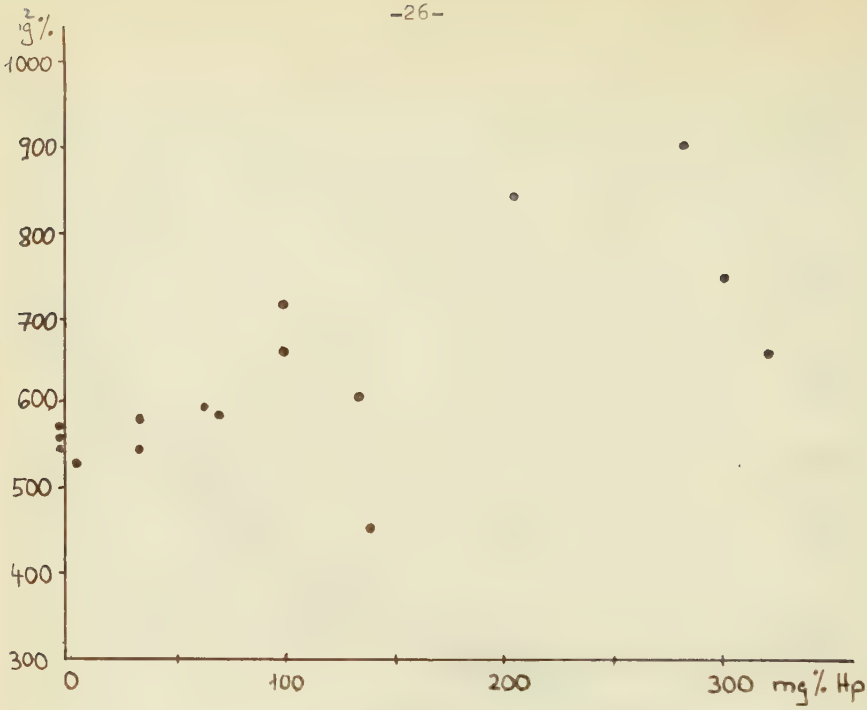


Abbildung 3a

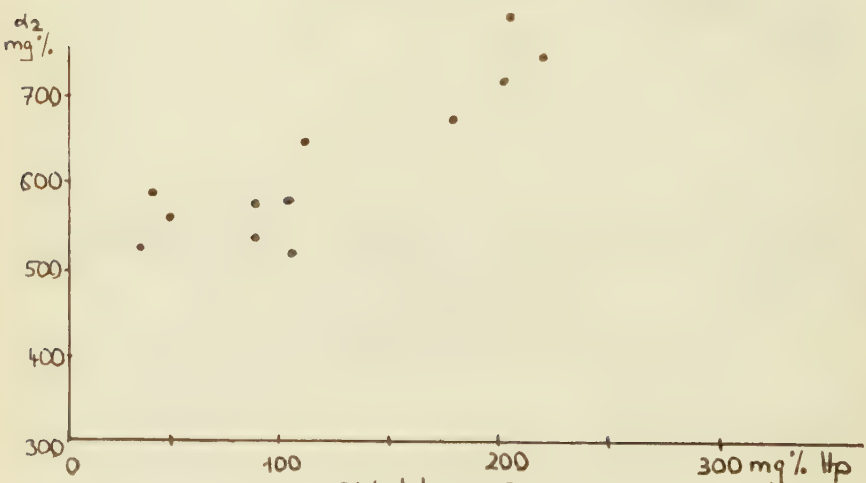


Abbildung 3b

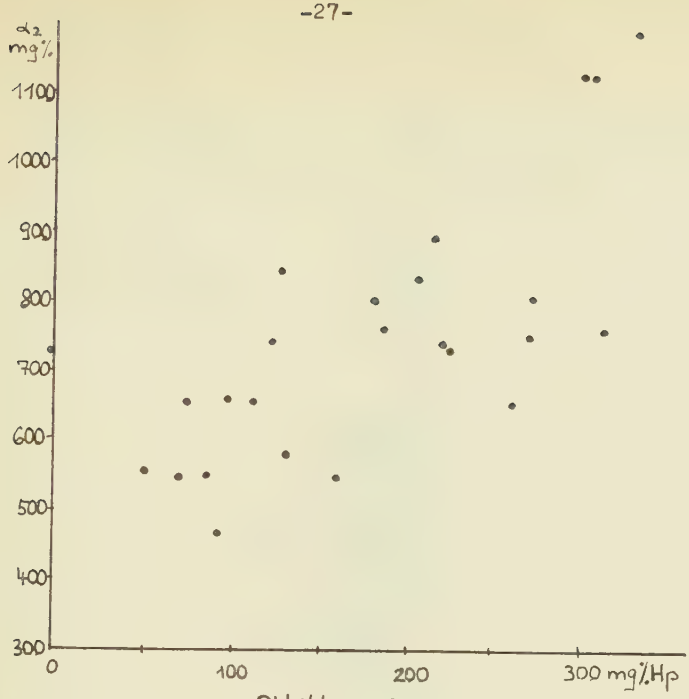


Abbildung 3c

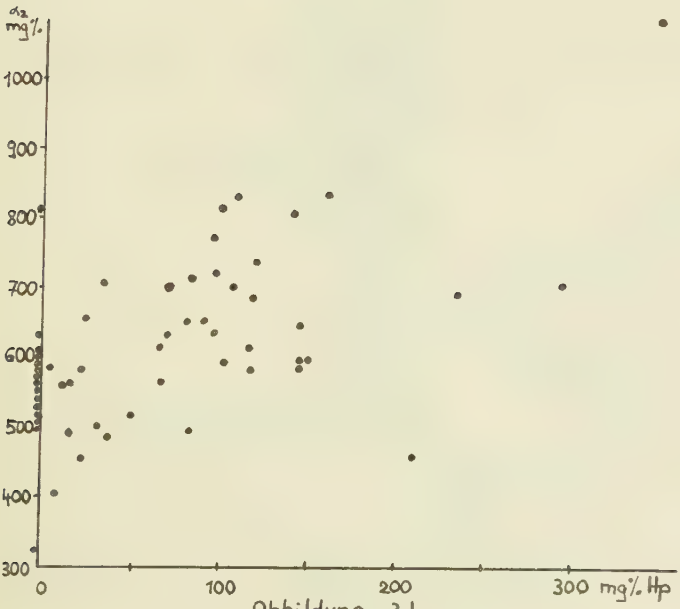


Abbildung 3d

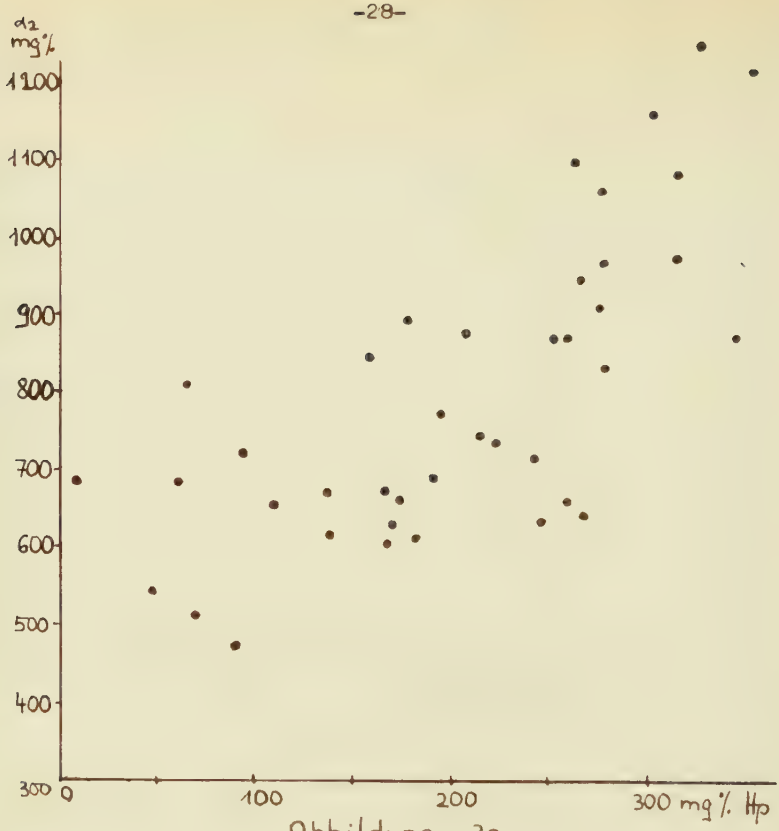


Abbildung 3e

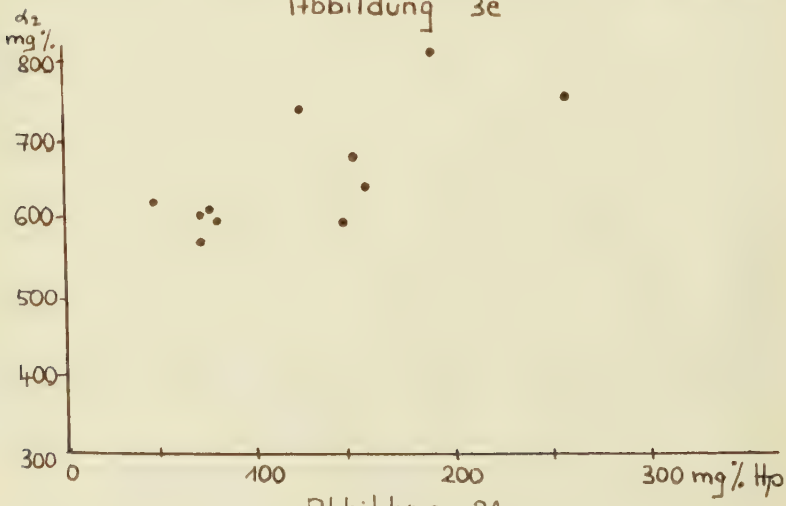
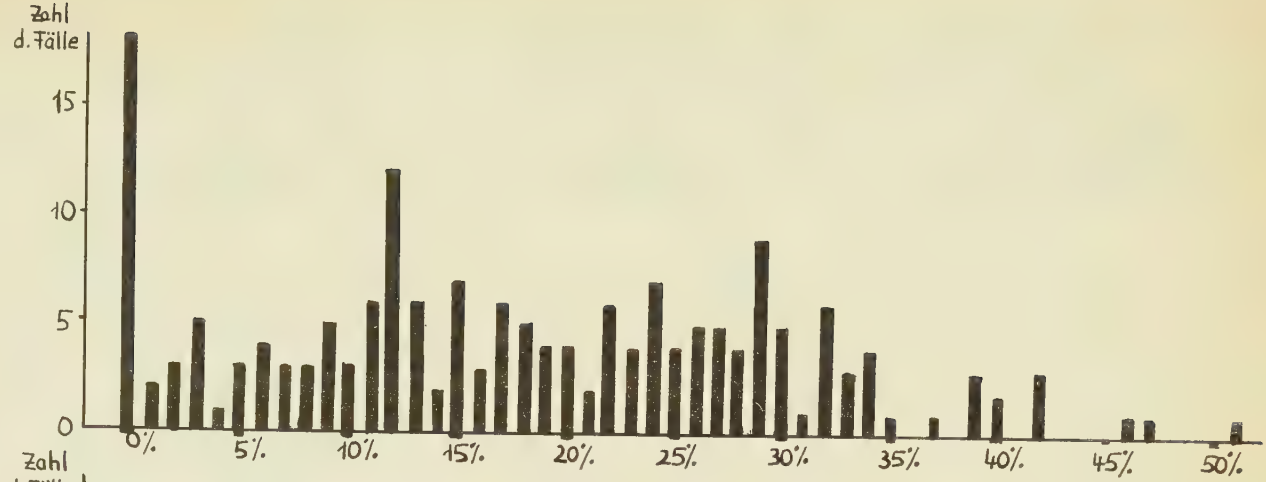


Abbildung 3f


Zahl
d. Fälle
15
10
5
0
0%
5%
10%
15%
20%
25%
30%
35%
40%
45%
50%

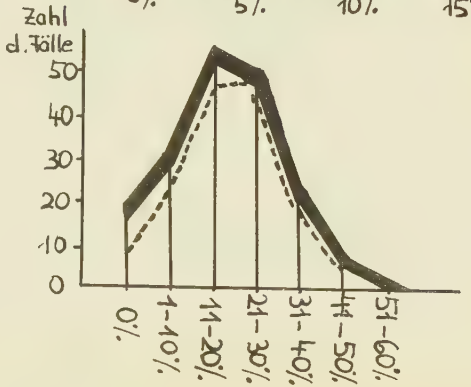

Zahl
d. Fälle
50
40
30
20
10
0
0%
1-10%
11-20%
21-30%
31-40%
41-50%
51-60%

Abbildung 4

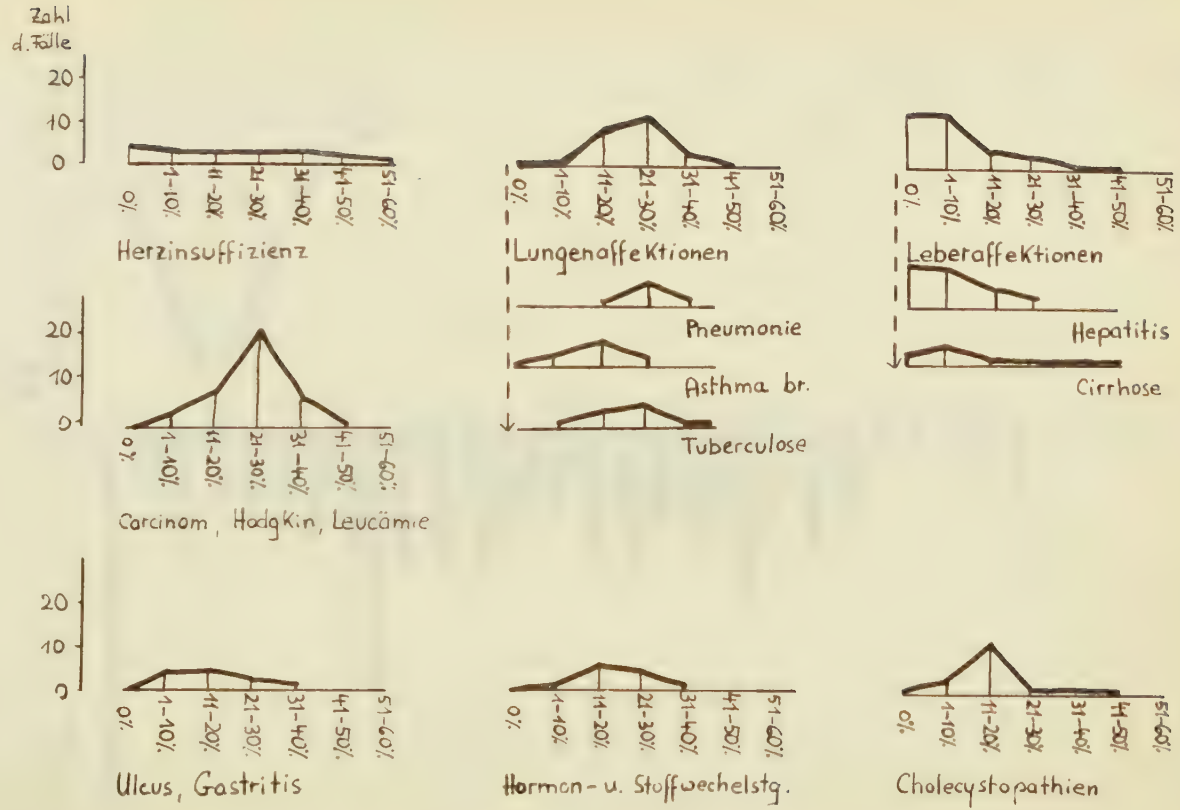

Zahl d. Fälle
20
10
0
0%
1-10%
11-20%
21-30%
31-40%
41-50%
51-60%
Herzinsuffizienz
Lungenaffektionen
Leberaffektionen
Pneumonie
Asthma br.
Tuberculose
Hepatitis
Cirrhose
Carcinom, Hodgkin, Leucämie
Ulcus, Gastritis
Hormon- u. Stoffwechselstg.
Cholecystopathien

Abbildung 5

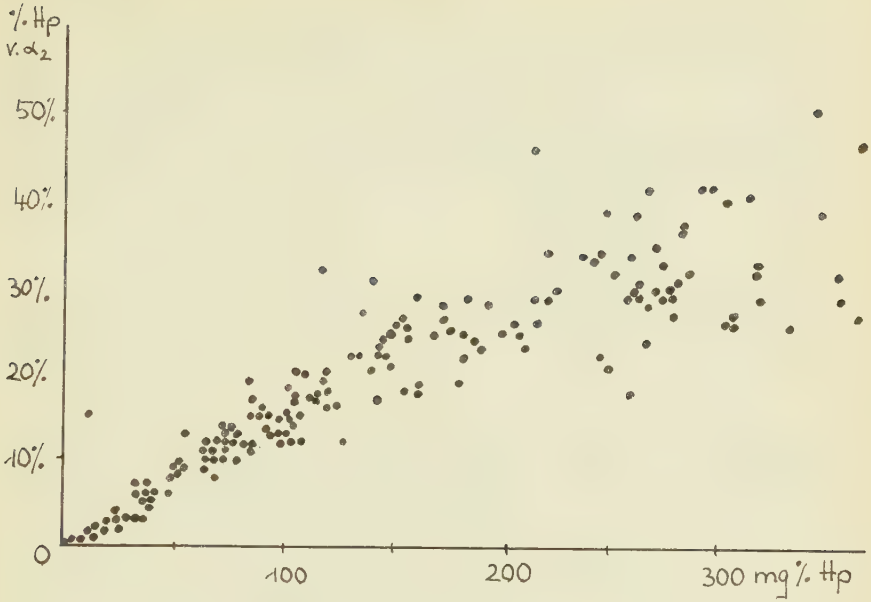


Abbildung 6

	Durchschnittlicher prozentualer Anteil des Haptoglobins an Alpha$_2$-Globulin
für alle Werte innerhalb des 70%-Toleranzbereiches	14,6%
für alle Werte innerhalb des oberen Toleranzbereiches zwischen 70% und 90%	22,4%
für alle Werte innerhalb des oberen Toleranzbereiches zwischen 90% und 95%	23,0%
für alle Werte innerhalb des oberen Toleranzbereiches zwischen 95% und 98%	25,1%
für alle Werte oberhalb des 98%-Toleranzbereiches	30,4%
für alle Werte innerhalb des unteren Toleranzbereiches zwischen 70% und 90%	8,5%
für alle Werte innerhalb des unteren Toleranzbereiches zwischen 90% und 98%	4,4%
für alle Werte unterhalb des 98%-Toleranzbereiches	1,5%

Tabelle II

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 127 Patienten mit 33 verschiedenen Diagnosen insgesamt 184 Untersuchungen durchgeführt, wobei jeweils der Haptoglobinspiegel, Alpha$_2$-Globulin und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit gleichzeitig bestimmt wurden. Die Ergebnisse sind in ihren absoluten Werten nicht aufgeführt, sondern bereits in Tabellen zusammengefaßt, bzw. in ihren Beziehungen zueinander dargestellt.

Tabelle I bringt eine Übersicht über die einzelnen Diagnosen, die Anzahl der untersuchten Fälle und ihre zahlenmäßige Verteilung auf Normalwerte bzw. einzelne Toleranzbereiche, die im Vorhergehenden erläutert wurden.

Dabei zeigte sich, daß den größten Prozentsatz an normalen Haptoglobinwerten die Seren der Ulcus- und Gastritispatienten aufwiesen, 6 von 11 Fällen (54,5%). Ebenso fanden sich bei 4 der 9 an Hormon- und Stoffwechselstörungen Erkrankten normale Haptoglobinkonzentrationen (44,4%). Da es sich bei Ulcus- und Gastritispatienten wie auch bei Kranken mit Hormon- und Stoffwechselstörungen in den meisten Fällen weder um ein akutes Geschehen im Sinne einer Stressituation noch um einen vermehrten Gewebsabbau bzw. -umbau handelt, ist, falls keine Komplikationen eintreten, im allgemeinen nicht mit einer Steigerung des Serumhaptoglobins zu rechnen.

Demgegenüber zeigten die Carcinompatienten eine auffallend hohe Anzahl stark erhöhter Serumhaptoglobinkonzentrationen: von 19 Fällen fand sich nur in einem Fall ein normaler Haptoglobinspiegel, während 15 über der oberen Grenze des 98%-Toleranzbereiches lagen, was einem Prozentsatz von 83,4% entspricht.

Nach N y m a n [26] ist das Haptoglobin bei unkomplizierten, vor allem noch nicht ins Knochen- oder Lungengewebe infiltrativ oder metastatisch eingedrungenem Carcinom noch nicht oder nur gering erhöht. Für metastasierende Malignome fand sie normale bis hohe Werte, für Prozesse, die bereits mit nekrotischen Einschmelzungen und Fieber einhergehen, z. T. extrem hohe Werte.

Bei den vorliegenden Untersuchungen handelte es sich durchweg um

fortgeschrittene, z. T. sogar terminale Stadien, so daß die Ergebnisse durchweg hohe, z. T. extrem erhöhte Haptoglobinkonzentrationen brachten.

Hierher sind auch die 4 Hodgkinfälle zu rechnen, die gesondert betrachtet wurden. Alle vier lagen ausnahmslos außerhalb des oberen 98%-Toleranzbereiches. Es waren ebenfalls Patienten in späteren Stadien der Erkrankung. Das entspricht den Ergebnissen von Iványi und Mitarbeitern [44], die bei 56 der 58 an Lymphogranulomatose Erkrankten einen Haptoglobinspiegel von über 150 mg%, teilweise sogar mit beträchtlich höher liegenden Werten fanden.

Stark erhöhte Haptoglobinkonzentrationen zeigten auch die 6 Pneumoniefälle, die ebenfalls sämtlich die obere Grenze des 98%-Toleranzbereiches überschritten. Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend den Befunden anderer Autoren, die bei akuten Infektionskrankheiten z. T. stark erhöhte Werte angeben [10, 26]. Nyman [26] spricht bei Affektionen des Lungengewebes von besonders starken Haptoglobinspiegelerhöhungen.

Von den 5 untersuchten Patienten mit Asthma bronchiale wiesen 3 Haptoglobinspiegel über der oberen 98%-Toleranzgrenze auf. Dieser Befund darf wohl im Sinne entzündlicher Begleiterscheinungen gedeutet werden.

Wesentlich ist im Rahmen der Haptoglobinspiegelerhöhungen zu erwähnen, daß für Herzinfarkte hohe Haptoglobinkonzentrationen angegeben werden [26, 35]. Auch die beiden hier untersuchten Fälle lagen über der oberen Grenze des 98%-Toleranzbereiches. Von Perini und Rizzi [35] wird die Haptoglobinbestimmung bei Herzinfarkten als wesentliches Kriterium bei der Diagnose und Überwachung im Sinne der bisher üblichen serologischen Untersuchungen angegeben.

Wesentlich geringer war mit 4 von 10 Fällen die Anzahl der cardial dekompensierten Patienten, deren Haptoglobinspiegel den 98%-Toleranzbereich nach oben überschritten. 2 von ihnen lagen unter der unteren Grenze des 95%-Toleranzbereiches. Leichte und vorübergehende Dekompensation wird wohl kaum zu wesentlichen Haptoglobinveränderungen führen. Bei den erhöhten Werten der vorliegenden Befunde handelt es sich um schwere Dekompensationen, vor allem Linksversagen mit

Lungenstauung und z. T. komplizierenden entzündlichen Reaktionen, so daß hier evtl. an eine stärker ins Gewicht fallende Gewebsbeteiligung zu denken ist. Die beiden Patienten mit stark erniedrigten Werten zeigten ein chronisches, therapeutisch kaum zu beeinflussendes Rechtsversagen. Ob und inwieweit eine Leberparenchymschädigung infolge Stauungsleber eine Rolle spielte, ist schwer zu entscheiden. Leberteste und Fermentbestimmungen lagen nicht vor.

Im Gegensatz zu Nyman [26], die bei der Lungentuberculose stärker erhöhte Haptoglobingehalte anführt, waren in den vorliegenden Untersuchungen nur 4 der 9 Fälle über die obere 98%-Toleranzgrenze erhöht, 3 hatten normales Haptoglobin. Es handelte sich dabei allerdings um vielfach alte Prozesse oder solche, die sich bereits in Ausheilung oder Abkapselung befanden.

Die von vielen Autoren [26, 37, 38] bei Cholecystopathie und Verschlußikterus z. T. erhöht angegebenen Haptoglobinkonzentrationen konnten nicht ganz bestätigt werden. Bei Gallenleiden wiesen 4 der 9 Untersuchten normale Werte auf, und nur 2 lagen über der oberen Grenze des 98%-Toleranzbereiches. Ebenso hatte einer der 4 Patienten mit Verschlußikterus ein normales Haptoglobin und keiner lag über der oberen Grenze des 98%-Toleranzbereiches, einer dagegen unterhalb der unteren. Wie bereits erwähnt, handelte es sich bei den hier dargestellten Fällen von Cholecystopathie meist um Steinleiden, die infolge spastischer oder entzündlicher Erscheinungen zur Einweisung geführt hatten. Dabei ist nur bei entzündlichen Begleiterscheinungen der Gallenblase und -wege mit einer stärkeren Veränderung des Haptoglobinspiegels zu rechnen, die in den meisten Fällen nicht ausgeprägt vorlagen.

Nyman [26] und Owen und Mitarbeiter [37, 38] beschreiben für die akute Hepatitis normale und erniedrigte Werte. Owen und Mitarbeiter [38] fanden in 15 von 26 akuten Hepatitisfällen einen Haptoglobinspiegel unter 30 mg%. In den wenigen Fällen mit normalem Haptoglobinspiegel waren die Leberfunktionsproben nicht pathologisch, während stärkere Erniedrigung mit pathologischen Proben einherging. Bei vier kritisch Erkrankten konnte kein Haptoglobin mehr nachgewiesen werden. Bei chronischer Hepatitis und Cirrhose fand er wesentlich weniger stark ausgeprägte Haptoglobinerniedrigungen. Aus

seinen Versuchen schließt er eine maßgebende Bedeutung der Haptoglobinbestimmung als diagnostischer und prognostischer Hinweis auf Ausmaß und Schweregrad des Leberparenchymschadens einerseits und andererseits als differentialdiagnostische Hilfe zwischen hepatozellulärem und Verschlußikterus. Er hält die Haptoglobinbestimmung für wichtiger als die bisher üblichen Leberfunktionsproben, am besten sei es, sie miteinander zu kombinieren. Der differentialdiagnostische Wert scheint nach den hier, wenn auch nur in geringer Zahl vorliegenden Versuchen, zumindest unter Vorbehalt betrachtet werden zu können.

Die eigenen Untersuchungen zeigten unter 6 Hepatitisfällen nur einen mit normalem Haptoglobinspiegel, 5 Konzentrationen überschritten den unteren 90%-Toleranzbereich und 4 den unteren 98%-Toleranzbereich. Interessant ist noch zu bemerken, daß es sich bei dem Patienten mit dem normalen Haptoglobin, das auch bei 4 Kontrolluntersuchungen kaum Schwankungen unterlag, um eine sehr leicht verlaufende und schnell abklingende Form handelte, die vermutlich bei dem Chemiestudenten auf toxischer Basis beruhte, da bereits einige seiner Kollegen, die mit ihm im selben Labor arbeiteten, mit gleichen Symptomen erkrankt waren. Die übrigen Hepatitispatienten boten stark erniedrigte Werte, bei 3 Fällen konnte kein Haptoglobin mehr nachgewiesen werden. Diese Befunde decken sich etwa mit den oben angeführten.

8 Patienten mit Lebercirrhose wurden untersucht. Einer wies einen normalen Haptoglobingehalt auf, 2 lagen über der oberen Grenze des 98%-Toleranzbereiches, 5 unterhalb der unteren 95%-und 3 unter der unteren 98%-Toleranzgrenze. Es fand sich also ein deutlich geringerer Anteil extremer Haptoglobinerniedrigungen als bei der akuten Hepatitis. Während unter den Hepatitisfällen keine Erhöhungen festzustellen waren, fanden sich bei der Cirrhose 2 Patienten, deren Seren Haptoglobinkonzentrationen aufwiesen, die über der oberen Grenze des 98%-Toleranzbereiches lagen. Diese Unterschiede der Ergebnisse zwischen Hepatitis und Cirrhose finden auch pathologisch-anatomisch hinreichend Erklärung [53].

Die Frage, wodurch eine Erniedrigung überhaupt bei Leberparenchymschädigung hervorgerufen wird, fand zunächst nur ungenügende Antwort [46, 47], indem man die im Verlauf von Lebererkrankungen möglicherweise auftretende Hämolyse dafür verantwortlich machte, was

von O w e n [38] bestritten wird. Eine andere Hypothese ging von der Tatsache aus, daß infolge der Leberzellschädigung die Oestrogene, die ja beidgeschlechtlich gebildet werden, eine Haptoglobin senkende Wirkung haben [26] und in der Leber abgebaut werden, nicht genügend inaktiviert werden. Auch diese Hypothese ist weitgehend wieder verlassen. Da nach neuesten Ansichten die Haptoglobinsynthese direkt in der Leber geschieht [13, 14, 15, 16, 17, 18], ist als Folge einer Parenchymschädigung je nach Ausmaß und Schweregrad eine Störung der Neubildung anzunehmen. Somit ist ein gewisser Rückschluß aus dem Haptoglobingehalt auf Ausmaß und Schweregrad der Leberschädigung gerechtfertigt.

Bei den übrigen Diagnosen sind aufgrund zu geringer Fallzahl keine Aussagen möglich, sie finden innerhalb der Gesamtbewertung Berücksichtigung.

Abbildung 2 veranschaulicht die Beziehung des Haptoglobingehaltes zur Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Eine Korrelation konnte dabei nicht festgestellt werden. Man kann lediglich sagen, daß sich ab einem Haptoglobinspiegel von 260 mg% keine Senkungsgeschwindigkeit unter 20 Teilstrichen in der ersten Stunde findet und ab 310 mg% keine unter 30. Das gilt durchweg auch für die anschließenden Darstellungen der einzelnen Diagnosen und Diagnosegruppen. Während in älteren Arbeiten [48, 49] - allerdings ohne exaktere Untersuchungen Beziehungen zwischen Haptoglobinkonzentration und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit angenommen wurden, fanden J a y l e und B o u s s i e r [11, 12] und N y m a n [26] und ebenso M a t h i e s und Mitarbeiter [42] keine eindeutige Korrelation. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Versuche von J a y l e und B o u s s i e r [12], die in vitro durch Zusatz gereinigten, konzentrierten Haptoglobins die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nicht beeinflussen konnten. Auch nach Ausführungen B e r n d t s [50] scheint eine direkte Korrelation zwischen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und dem Haptoglobingehalt unwahrscheinlich.

Abbildung 3 bringt die Beziehung zwischen Haptoglobingehalt und Alpha$_2$-Globulin graphisch zur Darstellung. Dabei zeigte sich, daß zwischen beiden Größen eine deutliche Korrelation besteht. Mit steigenden Haptoglobinwerten steigt auch der absolute Gehalt an Alpha$_2$-

Globulin. Diese Korrelation zeichnet sich auch innerhalb der einzelnen Diagnosen und Diagnosegruppen ab. Auch Nyman [26] weist auf die von ihr gefundene gute Korrelation der beiden Größen hin. Gleichfalls werden diese Ergebnisse auch von anderen Autoren bestätigt [42, 44]. Mathies und Mitarbeiter [29] fanden bei Untersuchungen an Rheumatikern keine eindeutige Korrelation, allerdings nur unter Berücksichtigung des relativen $Alpha_2$-Gehaltes.

In diesem Zusammenhang interessiert vor allem der prozentuale Gehalt des Haptoglobins an $Alpha_2$-Globulin. In Abbildung 4 ist zunächst für jeden vollen prozentualen Anteil des Haptoglobins an der $Alpha_2$-Fraktion die Anzahl der entsprechenden Fälle aufgetragen. Bei anschließender stärkerer Raffung der Prozente in Zehnergruppen bildet sich eine Kurve, die ihr Maximum nach steilem Anstieg bei 11-30% hat mit 106 Fällen, bzw. nach Abzug der Hepatitis- und Lebercirrhosepatienten mit 95 Fällen. In diesem Bereich waren also über die Hälfte aller gefundenen Werte (106 von insgesamt 184 (58%) bzw. 95 von 149 (63,8%)). Die rechnerisch ermittelten Durchschnittswerte lagen unter Berücksichtigung sämtlicher Ergebnisse bei 17,7% Haptoglobinanteil an $Alpha_2$-Globulin, unter Vernachlässigung von Hepatitis und Lebercirrhose bei 20,5%. Dieser letztgenannte Wert entspricht etwa dem von Schumacher und Schlumberger [51] gefundenen prozentualen Anteil von 21,1%. Nyman [26] gibt bei Gesunden einen Mittelwert von 24,2% an.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den eben erwähnten Untersuchungen um Kollektive Gesunder handelte, während bei den hier angegebenen Werten Ermittlungen bei einem Patientenkollektiv vorlagen. Es wurde deshalb in Tabelle II die für die einzelnen Toleranzbereiche im Durchschnitt errechneten prozentualen Anteile des Haptoglobins an $Alpha_2$-Globulin eingetragen. Dabei lag der durchschnittliche Anteil des als Normbereich angenommenen 70%-Toleranzbereich bei 14,6% und damit wesentlich niedriger als die oben erwähnten Untersuchungen.

Tabelle II zeigt außerdem, daß mit steigendem Haptoglobingehalt auch der prozentuale Anteil an $Alpha_2$-Globulin zunimmt, wie dies auch graphisch in Abbildung 6 zum Ausdruck kommt.

In Abbildung 5 sind die prozentualen Anteile des Haptoglobins für die einzelnen Diagnosen untersucht. Die Ergebnisse können allerdings aufgrund der geringen Fallzahl nur mit Vorbehalt gewertet werden. Danach konnte bei kardial dekompensierten Patienten, an Ulcus und Gastritis Leidenden und an Hormon- und Stoffwechselstörungen Erkrankten keine eindeutige Aussage gemacht werden. Die errechneten Mittelwerte lagen bei 17%, 18,3% und 18,9%. Bei Malignomen zeichnete sich eine deutliche Spitze bei 21-30% ab, der rechnerische Mittelwert betrug 25,75% Haptoglobinanteil. Bei den Lungenaffektionen zeigte die Kurve ihr Maximum zwischen 11-30% (errechnet 21,5%), wobei bei einer Unterteilung der einzelnen Erkrankungen die Mehrzahl der Pneumoniefälle eindeutig bei 21-30% (rechnerischer Mittelwert 27,5%) lag, bei Asthma bronchiale die Spitze sich in den 11-20%-Bereich (rechnerischer Mittelwert 17%) verschob und die Tuberculose ihr Maximum wieder zwischen 11 und 30% (rechnerisch 19,9%)) hatte. Bei den Leberaffektionen, worunter Hepatitis und Cirrhose zusammengefaßt sind, lag das Maximum deutlich bei 0-10% (rechnerisch bei rund 9%). Gegenübergestellt sind den Hepatopathien die Cholecystopathien mit einer Spitze bei 11-20% und errechnetem Durchschnittswert von 16,7%.

Es ergeben sich also, untersucht man bei den einzelnen Diagnosen - die Leberparenchymschädigungen ausgenommen - die prozentualen Anteile des Haptoglobins an Alpha$_2$-Globulin Werte von 17-27% im Durchschnitt. Dabei liegen die höheren Anteile bei Pneumonie und Malignom vor.

Anhand von Tabelle II, Abbildung 5 und 6 läßt sich also übereinstimmend mit anderen Autoren [26, 45, 52] sagen, daß bei akuten Infektionskrankheiten und Carcinomen, d. h. allen Erkrankungen, die mit einer Stressituation oder einem erhöhten Gewebsabbau bzw. -umbau einhergehen, die Alpha$_2$-Globulinerhöhung zum größten Teil auf Kosten der Haptoglobinspiegelerhöhung erfolgt.

Zusammenfassung

Es wurde eine Übersicht über das Haptoglobin, seine Geschichte, sein biologisches Verhalten und seine Bedeutung gegeben. Es folgten die Beschreibung der qualitativen und der quantitativen Bestimmung. Anschließend wurden die eigenen Versuche dargelegt.

Bei insgesamt 127 Patienten interner Stationen wurden 184 Untersuchungen bei gleichzeitiger Bestimmung von Haptoglobinspiegel, Alpha$_2$-Globulin und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit durchgeführt. Für die einzelnen Diagnosen ergab sich dabei unter Berücksichtigung der Toleranzbereiche, die erläutert wurden, eine zahlenmäßig unterschiedliche Verteilung in der Höhe der Haptoglobinkonzentrationen. Krankheiten mit akuter Stressituation und vermehrtem Gewebsabbau und -umbau gingen mit einer weit größeren Anzahl von Fällen vermehrter Haptoglobinkonzentration einher, wie z. B. Pneumonie und Carcinome, während Ulcus- und Gastritispatienten und solche mit Hormon- und Stoffwechselstörungen mehr im Bereich normaler Haptoglobinkonzentrationen lagen. Extrem erniedrigte Haptoglobinspiegel wiesen Erkrankungen mit hepatozellulärer Schädigung auf.

Eine Abhängigkeit zwischen Haptoglobinkonzentration und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit konnte nicht festgestellt werden.

Hingegen fand sich zwischen Haptoglobinspiegel und Alpha$_2$-Globulin eine gute Korrelation. Der prozentuale Anteil des Haptoglobins an Alpha$_2$-Globulin betrug im Mittel für alle Diagnosen und untersuchten Fälle 17,7%, nach Abzug der Fälle mit Leberzellschaden 20,5%, für die Seren mit normalem Haptoglobinspiegel 14,6% im Mittel.

Es findet sich mit steigendem Haptoglobinspiegel auch ein steigender prozentualer Anteil am Alpha$_2$-Globulin, so daß die Alpha$_2$-Globulinerhöhung bei akuten Infektionskrankheiten und solchen, die mit einer Stressituation bzw. vermehrtem Gewebsabbau und -umbau einhergehen, zum größten Teil auf Kosten der Haptoglobinspiegelerhöhung stattfindet.

Literaturverzeichnis

1) Jayle, M. F. et J. Badin: Constitution chimique e électrophorèse de l'haptoglobine. C. R. Soc. Biol. (Paris) 114, 1475 (1950)

2) Jayle, M. F., G. Boussier et J. Badin: Electrophorèse de l'Haptoglobine et de son complexe hémoglobinique. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 34, 1063 (1952)

3) Burtin, P., P. Grabar, G. Boussier et M. F. Jayle: Etude immunochimique de l'haptoglobine. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 36, 1029 (1954)

4) van Royen, A. H.: Het haptoglobine, enn bijdrage tot de kennis der alpha$_2$-globulinen. Delft 1950 (Diss.)

5) Polonovski, M., M. F. Jayle: Peroxydases animales. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 20, 978 (1938)

6) Polonovski, M., M. F. Jayle: Sur la preparation d'une nouvelle Fraktion des protéines plasmatique, l'haptoglobine. C. R. Acad. Sci. (Paris) 211, 517 (1940)

7) Jayle, M. F. et P. Gillard, Precipitation saline d'une protéine définie dans un mélange hétérogene. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 29, 149 (1947)

8) Smithies, O.: Zone electrophoresis in Starch Gels: Grouped Variations in the Serum Proteins of Normal Adults. Biochim. J. 61, 629 (1955)

9) Baitsch, H. u. K. G. Liebrich: Die Haptoglobintypen. Mathodik ihrer Bestimmung, Allelenhäufigkeit in einigen Stichproben. Blut VII, 27, 69 (1961)

10) Jayle, M. F. et G. Boussier: Isolement á l'état pur de l'haptoglobine, mucoprotéine-alpha$_2$ du serum, propriétés et intérêt clinique. Press. méd. 62, 1752 (1954)

11) Jayle, M. F. et G. Boussier: Les séromucoides du sang, leur relation avec mucoprotéines de la substance fondamentale du tissue conjunctif. Exp. ann. Biochim. méd. 17, 157 (1955)

12) Jayle, M. F., G. Boussier et H. I. Batias: Relation entre le taux de l'haptoglobine, celui des globulines-alpha$_2$ et de mucopolysaccharides cirulants en pathologie. C. R. Soc. Biol. 149, 46 (1955)

13) Sonnet, J.: Les glucoprotéines seriques á l'état normal et pathologique. Bruxelles 1956 (Diss.)

14) Jayle, M. F. and J. Moretti: Haptoglobin, Biochemical, Genetic and Physiopathologic Aspects. Progr. Hematology 3, 342 (1962)

15) Kluthe, R. und P. Meyer: Bestimmung des alpha$_2$-Haptoglobinspiegels bei Nierenerkrankungen. Klin. Wschr. 39, 205 (1961)

16) Miller, L. L.: The dominant role of the liver in synthesis of the plasmamucoproteins as studied with the aid of S^{35} labelled sulfate, lysine 6 C ^{14} and acetate 1 C^{14}. 3e Congr. Internat. Biochim. Bruxelles 1955

17) Miller, L. L. and W. F. Bale: Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulins by the liver. J. exp. Med. 99, 125 (1954

18) Roberts, S. and M. A. Bradish: Metabolism of plasma proteins in vitro. 3e Congr. Internat. Biochim. Bruxelles 1955

19) Brus, I. and S. M. Lewis: The haptoglobin content of serum in haemolytic anaemia. Brit. J. Haemat. 5, 348 (1959)

20) Nyman, M.: Haptoglobin in pernicious anaemia. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9, 168 (1957)

21) Nosslin, B. V. and M. Nyman: Haptoglobin determination in diagnosis of haemolytic diseases. Lancet I, 1000 (1958)

22) Laurell, C. B. and M. Nyman: Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinaemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. Blood 16, 493 (1957)

23) Allison, A. C.: The genetical and clinical significance of the haptoglobins. Proc. Roy. Soc. Med. London 51, 639 (1958)

24) Allison, A. C. and W. Rees: The binding of hemoglobin by plasma proteins (haptoglobins). Brit. Med. J. 2, 1137 (1957)

25) Jayle, M. F.: Etude biochimique et physiopathologique des peroxydases animales. Paris 1939 (Diss.)

26) Nyman, M.: Serum Haptoglobin. Methodological and Clinical Studies. Akademisk Avhandling, Lund 1958; Also published Scand. J. Clin. Lab. Invest. Vol. II, Suppl. 39 (1959)

27) Baitsch, H., G. Meier, L. Schoeller and D. M. Kahlich-Koenner: Frequencies of the haptoglobin serum groups among blood donors from Australia and Germany. Nature (London) 186, 976 (1960)

28) Serfas, O. und G. Schubert: Zur Haptoglobinverteilung im Raum Berlin. Blut 6, 304 (1960)

29) Mathies, H., M. Schattenkirchner und E. Schleifer: Heutiger Stand der Haptoglobin-Forschung. Med. Klin. 58, 121 (1963)

30) Allison, A. C., B. S. Blumberg and W. Rees: Haptoglobin types in British, Spanish, Basque and Nigerian African population. Nature (London) 181, 824 (1958)

31) Mathies, H., E. Schleifer und K. G. Liebrich: Haptoglobinspiegel-untersuchungen bei Gesunden und Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises: Klin. Wschr. 41, 653 (1963)

32) Allison, A. C.: Genetic control of human haptoglobin synthesis. Nature, London, 183, 1312 (1959)

33) Smithies, O. and N. F. Walker: Gentical control of some serum proteins in normal human serum. Nature 176, 1265 (1955)

34) Smithies, O. and N. F. Walker: Notation for serum protein groups and the genes controlling their inheritance. Nature 178, 694 (1956)

35) Perini, M. e D. Rizzi: Significato biologico e applicazioni cliniche dell'aptoglobina. Recenti Prog. Med. 25, 190 (1958)

36) Polonovski, M.: L'haptoglobine et sa signification clinique. Recherches médicales en France pendant la guerre 1939-1945. Paris 1945

37) Owen, J. A., R. Padanyi and H. Smith: Serum haptoglobins and other tests in the diagnosis of hepatobiliary jaundice. Clin. Sci. 21, 189 (1961)

38) Owen, J. A., J. R. Mackay and C. Got: Serum haptoglobins in hepatobiliary disease. Brit. med. J. 1, 1454 (1959)

39) Tarukoski, P. H.: Gene frequencies of haptoglobin types in a Swedish population. Nord. Med. 62, 1425 (1959)

40) Harris, H., E. B. Robson and M. Siniscalco: Genetics of the plasma protein variants. Biochemistry of Human Genetics. Ciba Foundation Symposium. Churchill Edit., London 1959, p.151

41) Kluthe, R. und W. Müller: Veränderungen der Alpha$_2$-Globulin-Unterfraktionen bei chronischer Polyarthritis. Atti del X. Congr. della Lega Internat. Control il Rheumatismo. Vol. II, Rom 1961, p. 185

42) Mathies, H. und J. Geyer: in Vorbereitung.

43) Marnay, A.: Haptoglobinuria in nephrotic syndroms. Nature, London, 191, 74 (1961)

44) Iványi, J., J. Sochman and P. Iványi: The haptoglobin level in haemoblastoses. Acta haemat. (Basel) 25, 98 (1961)

45) Schumacher, G. und H. D. Schlumberger: Klinische und experimentelle Studien über Verhalten und Funktion der Alpha$_2$-Globuline. III. Mitteilung. Klin. Wschr. 40, 81 (1962)

46) Chaplin, H. J. and P. L. Mollison (zit. 38): Clin. Sci. 12, 251 (1953

47) Raffensperger, E. C. (zit. 38): Ann. int. Med. 48, 1243 (1958)

48) Polonovski, M.: Biochémie de l'haptoglobine et son interprétation en clinique. Rc. Ist. super. Sanità 13, 842 (1950)

49) Lacapère, J., H. Badin, J. C. Renier, R. Weissenbach et G. Basset: Vitesse de sédimentation des hematies réaction de verne à la resorcine indice d'haptoglobine au cour des rhumatismes. Ref. Rhumat. 24, 690 (1957)

50) Berndt, H.: Beziehungen zwischen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und den Serumeiweißfraktionen. Verh. des 8. Kongr. der Europ. Ges. für Haemat. Wien 1961, Part I, S. 218

51) Schumacher, G. und H. D. Schlumberger: Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin. Klin. Wschr. 40, 67 (1962)

52) Schumacher, G. und H. D. Schlumberger: Haptoglobin- und Nicht-Haptoglobin-Anteile der Alpha$_2$-Globuline bei posttraumatischer Entzündung. Proc. 8the Congr. Europ. Soc. Haemat. 1961

53) Büchner, F.: Allgemeine und spezielle Pathologie. Urban und Schwarzenberg Verlag, 1956

54) Jayle, M. F.: Evaluation moléculaire de l'haptoglobine par une réaction encymatique de peroxydation. C. R. Acad. Sci. (Paris) 211, 574 (1940)

55) Jayle, M. F.: Les modifications biochimiques et physicochimiques du plasma sanguin au cours de l'infection. Exp. ann. Biochim. méd. 3, 162 (1942)

56) Jayle, M. F.: Méthode de dosage de l'haptoglobine sérique. Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) 33, 876 (1951)

57) Smithies, O.: Grouped variations in the occurrence of new proteins in normal human serum. Nature (London) 175, 307 (1955)

58) Connell, G. E. and O. Smithies: Human haptoglobins: Estimation and purification. Biochem. J. 72, 115 (1958)

59) Jayle, M. F., G. Lagrue, et G. Boussier: Presse méd. 62, 1246 (1954)

Herrn Professor Dr. med. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Mathies möchte ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die Unterstützung während der Versuche und Abfassung meinen Dank sagen.

Am 14. 8. 1935 wurde ich in Bergisch Gladbach als Tochter des Oberingenieurs Wilhelm Paul Hahn und Frau Elisabeth, geb. Koschinsky geboren. Ich besuchte dort die Volksschule und anschließend seit 1947 das Städtische Gymnasium, an dem ich 1956 das Abitur ablegte.

Im gleichen Sommer begann ich das Studium der Medizin zunächst für zwei Semester in Freiburg, dann an der Hamburger Universität, an der ich 1958 das Physikum bestand. Es folgten zwei klinische Semester in Wien und im Anschluß daran vier Semester in Köln. Am 18.12.1961 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in München, und zwar an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik, an der Kinderklinik München-Schwabing, an der chirurgischen und internen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Oberföhring, an der Heckscher Heil- und Nervenanstalt und an der I. Universitäts-Frauenklinik. Mit Februar 19 erhielt ich die medizinische Approbation. Anschließend war ich ein halbes Jahr an der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Kra kenhauses am Biederstein tätig und habe Vertretungen übernommen.

Seit 1963 bin ich mit dem Arzt Volker Heiß verheiratet. Im Februar 1 wurde unser Sohn Detlef geboren.